

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.13.011

临床研究

脑心通胶囊对瘀血型缺血性脑卒中的二级预防效果

党翠娇, 俞晓飞*, 蔡定芳, 朱旭莹, 张红智, 王明哲, 龚帆, 郭咏梅, 孙燕, 唐海燕, 刘云, 王骏, 秦保锋, 潘卫东, 张宗奇

(上海中医药大学附属曙光医院, 上海市浦东新区张衡路 528 号, 201203)

摘要 目的 观察脑心通胶囊对瘀血型缺血性脑卒中患者的二级预防疗效。方法 采取随机双盲安慰剂平行对照设计, 将 319 例瘀血型缺血性脑卒中患者分为治疗组 161 例, 对照组 158 例。治疗组在西医二级预防基础上口服脑心通胶囊, 每天 2 次, 每次 1.2 g; 对照组予以同等剂量安慰剂胶囊。随访日期截止于 2017 年 2 月 28 日。主要疗效指标为再发卒中 (包括脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血)、再发卒中死亡; 次要疗效指标为心肌梗死、全因死亡、改良 Rankin 量表 (mRS) 评级 0~2 级构成比。结果 两组患者中位随访时间为 519 天, 治疗组脱落 11 例, 对照组脱落 10 例。治疗组、对照组再发卒中分别为 11 例、13 例, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组及对照组均无脑出血、蛛网膜下腔出血及再发卒中引起的死亡; 治疗组、对照组发生心肌梗死分别为 0 例、1 例, 两组各有 1 例发生全因死亡, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后治疗组 mRS 评级 0~2 级的构成比多于对照组 ($P < 0.05$)。结论 脑心通胶囊可以提高瘀血型缺血性脑卒中患者预后良好的比例, 具有较好的二级预防效果。

关键词 缺血性脑卒中; 瘀血型; 二级预防; 再发卒中; 脑心通胶囊

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 亦称脑梗死, 指因各种原因引起的颅脑血管阻塞导致大脑局部血流供应障碍, 引发脑组织缺血、缺氧性坏死, 临床表现出突发的神经功能缺损症状的疾病^[1]。脑梗死具有高发病率、高致残率及高死亡率等特点^[2], 有脑梗死病史的人群再发卒中风险明显高于普通人群。我国缺血性脑卒中患者 1 年内复发率达到 16%, 5 年内复发率高达 50%, 且复发的致残、致死率更高^[3]。因此, 脑梗死后开展卒中二级预防非常重要。本研究评价中成药脑心通胶囊对瘀血型缺血性脑卒中患者的二级预防疗效, 报道如下。本研究经过上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会审核批准 (伦理批件号: 2014-368-64-01)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》中脑梗死诊断标准^[4]。

中医诊断及辨证标准参照《中医内科学》^[5]中瘀血型缺血性脑卒中诊断标准。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及辨证标准; 年龄 > 18 岁; 脑梗死病程 ≥ 10 天; 意识清醒; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并严重心肺疾病, 肝、肾功能不全, 恶性肿瘤、消化道出血等; 精神病患者; 妊娠或哺乳期妇女; 正参加其他药物临床试验者; 过敏体质或对本药中已知成分过敏者。

1.4 一般资料

采取随机区组、双盲安慰剂对照设计, 以 20 例为 1 个区组, 每个区组内治疗组和对照组比例为 1:1, 以文件形式保存随机数字表, 盲底由专人保存, 按照患者入组先后顺序, 给予相应药物编号。共纳入 2015 年 3 月至 2016 年 2 月在上海中医药大学附属曙光医院就诊的瘀血型缺血性脑卒中患者 319 例, 其中治疗组 161 例, 对照组 158 例。两组患者入组基线特征详见表 1, 两组基线情况比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划 (14401970301)

* 通讯作者: doctorxiaoyu@sina.com; 13331978806

表 1 两组瘀血型缺血性脑卒中患者基线特征比较

项目	治疗组 (161 例)	对照组 (158 例)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.7 $\pm$ 10.8	65.9 $\pm$ 9.9	0.904
体重指数($\bar{x} \pm s$)	24.6 $\pm$ 3.2	24.9 $\pm$ 3.6	0.418
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	134.6 $\pm$ 13.7	132.9 $\pm$ 12.8	0.236
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	81.7 $\pm$ 8.5	82.2 $\pm$ 7.8	0.567
男性例数 [例(%)]	114(70.8)	97(61.4)	0.076
高血压病 [例(%)]	131(81.4)	121(76.6)	0.294
糖尿病 [例(%)]	46(28.6)	51(32.3)	0.472
高脂血症 [例(%)]	48(29.8)	46(29.1)	0.891
心房颤动 [例(%)]	20(12.4)	15(9.5)	0.403
家族史 [例(%)]	69(42.9)	69(43.7)	0.883
吸烟 [例(%)]	65(40.4)	52(32.9)	0.167
饮酒 [例(%)]	51(31.7)	37(23.4)	0.099
体力劳动例数 [例(%)]	69(42.9)	65(41.1)	0.756
改良 Rankin 量表评级 0~2 级 [例(%)]	112(69.6)	110(69.6)	0.991
病程 $\leq$ 1 个月 [例(%)]	111(68.9)	103(65.2)	0.512
病程 1~6 个月 [例(%)]	18(11.2)	21(13.3)	
病程 > 6 个月 [例(%)]	32(19.9)	34(21.5)	

2 方法

2.1 治疗方法

基础治疗: 参照《卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南》^[6-11] 中的西医二级预防方案。

治疗组: 在西医二级预防的基础上口服脑心通胶囊, 处方: 黄芪 66 g, 水蛭 27 g, 地龙 27 g, 全蝎 13 g, 当归 27 g, 丹参 27 g, 川芎 27 g, 桃仁 27 g, 红花 13 g, 炙乳香 13 g, 炙没药 13 g, 赤芍 27 g, 鸡血藤 20 g, 桑枝 27 g, 牛膝 27 g, 桂枝 20 g。每粒 0.4 g, 咸阳步长制药有限公司生产, 批号 Z20025001, 每天 2 次, 每次 3 粒。

对照组: 在西医二级预防的基础上口服与脑心通胶囊外观、形状、颜色及内容物色泽等一致的安慰剂胶囊(淀粉胶囊, 每粒 0.4 g, 委托咸阳步长制药有限公司加工), 每天 2 次, 每次 3 粒。

合并用药规定: 对于合并疾病, 在不影响试验药物疗效判定的前提下对症用药; 治疗期间, 入组患者不可服用临床试验证实的对中风有预防作用的其他中药及中成药。

所有患者 2015 年 3 月至 2016 年 2 月入组, 随访截止时间为 2017 年 2 月 18 日, 治疗时间为 1~2 年。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 主要疗效指标 再发生卒中^[12] (包括脑梗死、脑出血、蛛网膜下腔出血) 及因再发卒中导致的死亡患者数。

2.2.2 次要疗效指标 心肌梗死、全因死亡, 两组治疗前后改良 Rankin 量表 (mRS) 评级^[13] 0~2

级构成比。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 计量资料符合正态分布者, 采用两样本 t 检验进行比较; 不符合正态分布者, 采用 Wilcoxon 秩和检验比较。计数资料若分组变量为无序, 指标变量为二分类变量者, 采用 χ^2 检验比较; 若分组变量为有序, 指标变量为有序等级资料者, 采用秩和检验。所有的统计检验均采用双侧检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

所有患者随访时间 365~706 天, 中位随访时间为 519 天。治疗组脱落 11 例 (6.83%), 其中因不良事件者 5 例, 服用其他对中风有预防作用中药者 1 例, 依从性差者 5 例; 对照组脱落 10 例 (6.33%), 其中因不良事件者 4 例, 依从性差者 6 例。

3.1 两组患者再发卒中情况比较

治疗组再发缺血性脑卒中 11 例 (6.83%), 对照组再发缺血性脑卒中 13 例 (8.23%), 两组的再中率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.223$, $P = 0.637$)。其生存曲线如图 1 所示。治疗组及对照组均无脑出血、蛛网膜下腔出血及因再发脑梗死引起的死亡。

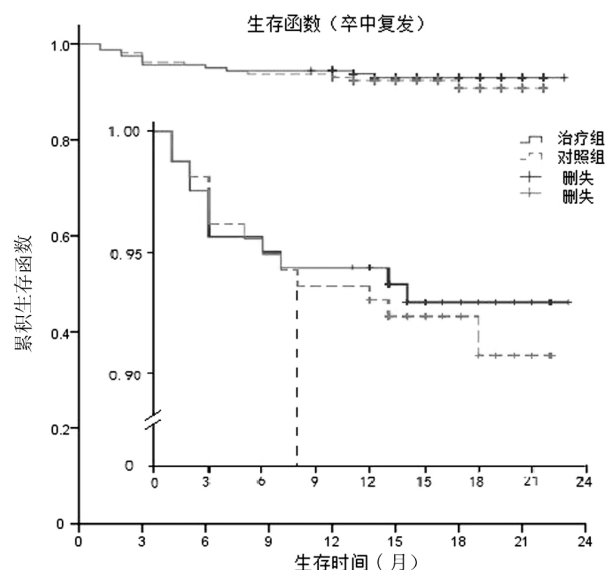


图 1 两组瘀血型缺血性脑卒中患者再发卒中情况生存曲线

3.2 两组患者心肌梗死、全因死亡发生率比较

治疗组发生心肌梗死 0 例, 对照组 1 例 (0.63%); 治疗组全因死亡 1 例 (0.62%), 对照组 1 例 (0.63%)。两组在心肌梗死 ($\chi^2 = 1.022$, $P = 0.495$) 及全因死亡率 ($\chi^2 < 0.001$, $P = 1.000$) 方面比较差异无统计学意义。

3.3 两组患者治疗后 mRS 评级情况比较

表 2 示, 治疗后治疗组 mRS 评级 0~2 级患者例数多于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组瘀血型缺血性脑卒中患者治疗后改良 Rankin 量表评级情况比较 [例 (%)]

组别	例数	0~2 级	3~5 级	χ^2 值	P 值
治疗组	161	141 (87.58)	20 (12.42)	5.29	0.021
对照组	158	123 (77.85)	35 (22.15)		

3.4 两组患者主要疗效指标亚组分析

分别统计各个亚组在治疗组和对照组中的卒中病例数, 用 revman5.3 软件绘制森林图如图 2 所示。虽各个亚组内治疗组与对照组的再中率比较差异均无统计学意义 (所有亚组 RR 值 95% CI 均包含 1), 但对于发病病程在 1~6 个月之间, 无高血压病史, 有吸烟史及饮酒史的亚组而言, 治疗组患者的再中率有低于对照组的趋势; 相反, 对于女性及合并高脂血症的患者, 对照组的再中率有低于治

疗组的趋势。各个亚组的合并效应 (图中小菱形) 落在了无效竖线的左边, 总体而言, 治疗组的二级预防效果有优于对照组的趋势。

4 讨论

缺血性脑卒中中医称之为中风, 其病因病机, 唐宋以前大多医家认为是“内虚邪中”, 并确立“外风”论, 认为中风是因外风侵袭, 打破机体阴阳平衡发病, 治疗以祛风散邪为主, 佐以益气扶正; 唐宋以后, 尤以金元时期“内风”论盛行, 如刘完素主张“心火暴盛”, 李东垣认为“正气自虚”, 朱丹溪提出“湿痰生热”。清代叶天士明确以“内风”立论, 认为“精血衰耗, 水不涵木, 木少滋荣, 故肝阳偏亢, 内风时起”, 治以滋液熄风, 补阴潜阳。清代王清任将中风后半身不遂、偏身麻木归因于“气虚血瘀”, 创立了补阳还五汤以治疗偏瘫并沿用至今。

脑心通胶囊由补阳还五汤加减化裁而来, 其中

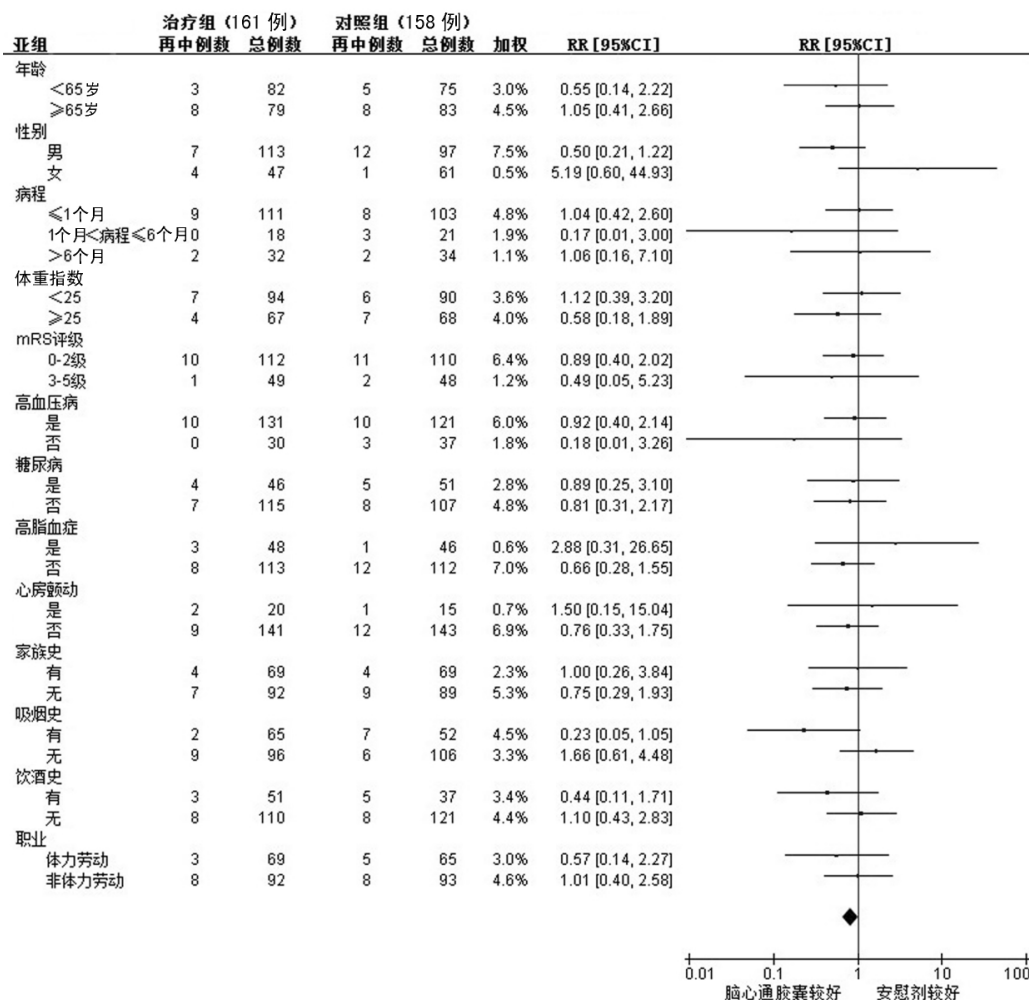


图 2 两组瘀血型缺血性脑卒中患者终点事件亚组森林图分析

以黄芪为君药,功能大补元气,重用黄芪以达益气活血之功用;巧妙配伍虫类药,攻逐走窜,搜剔通络,可达他药所不及之处,加大了活血逐瘀、通经活络之功效;增加了当归、川芎、赤芍、桃仁、红花等活血化瘀药的用量,并加用乳香、没药以祛瘀止痛,以鸡血藤、桑枝利窍,以桂枝温通心脉、诸药合用,共奏益气活血、化瘀通络之效,扶正固本,攻补兼施,具有扶正不留瘀、化瘀不伤正的特点^[14]。

赵步长等^[15]比较脑心通胶囊与阿司匹林的作用机理,通过大量试验证明其有类阿司匹林作用。临床研究^[16]显示,脑心通胶囊可降低脑梗死恢复期患者血液 D-二聚体及纤维蛋白原含量。动物实验^[17]证实,脑心通胶囊可明显延长瘀血模型大鼠的凝血时间,对全血黏度、血浆黏度、血小板黏附率均有降低作用。在治疗脑缺血方面,脑心通胶囊可通过改善大鼠氨基酸、脂质、神经传导物质及能量代谢,缓解神经功能缺损、缩小脑梗死面积^[18]。另有研究^[19]表明,脑心通胶囊可降低脑缺血再灌注大鼠模型脑组织含水量,增强血管内皮生长因子的表达,从而起到保护神经的作用。

本项研究中两组患者再中率、心肌梗死率、死亡率的比较差异虽无统计学意义,但对两组患者再中情况绘制生存分析曲线可见,在距入组约 8 个月后,治疗组患者再中率有低于对照组的趋势。通过对两组患者治疗前后 mRS 评级构成比较可知,脑心通胶囊可以提高瘀血型缺血性脑卒中患者预后良好的比例。通过对两组患者亚组的再中情况森林图比较分析可见,脑心通胶囊可能对于病程在 1~6 个月,不合并高血压病,有吸烟、饮酒史的瘀血型缺血性脑卒中患者效果较好,可能不利于女性及合并高脂血症的瘀血型缺血性脑卒中患者的卒中二级预防。后期可通过扩大样本量、延长随访时间进一步比较分析。

参考文献

- [1] 吴江,贾建平,崔丽英,等. 神经病学 [M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2005:158-159.
- [2] FUIRE KL, KASNER SE, ADAMS RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack; a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2011, 42(1): 227-276.
- [3] 严利南,曾广民,王艾,等. 氨氯地平与贝那普利对高血压脑卒中二级预防的效果 [J]. 心脏杂志,2015,27(1):

34-37.

- [4] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [5] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京:中国中医药出版社,2007:304-307.
- [6] 鲍欢,杨玉梅,郝俊杰,等. 卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南:第一部分 [J]. 中国卒中杂志,2014,9(8):679-685.
- [7] 胡晖,顾晓波,熊昕丽,等. 卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南:第二部分 [J]. 中国卒中杂志,2014,9(9):785-790.
- [8] 胡晖,顾晓波,熊昕丽,等. 卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南:第三部分 [J]. 中国卒中杂志,2014,9(10):850-859.
- [9] 肖亚平,郝俊杰,余飞,等. 卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南:第四部分 [J]. 中国卒中杂志,2014,9(11):954-974.
- [10] 解洪荣,余飞,高伟明,等. 卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南:第五部分 [J]. 中国卒中杂志,2014,9(12):1024-1040.
- [11] 郑天衡,黄海侠,张晓林,等. 卒中及短暂性脑缺血发作二级预防指南:第六部分 [J]. 中国卒中杂志,2015,10(1):75-83.
- [12] 佚名. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- [13] QUINN TJ, LEES KR, HARDEMARK HG, et al. Initial experience of a digital training resource for modified rankin scale assessment in clinical trials [J]. Stroke, 2007, 38(8):2257-2261.
- [14] 赵涛,王一民,刘娜,等. 从补阳还五汤到脑心通胶囊:脑心同治的思路探讨 [J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(10):900-903.
- [15] 赵步长,赵涛,宋琳琳,等. 脑心通胶囊的类阿司匹林作用及其在防治心脑血管疾病中的应用 [J]. 中医杂志,2016,57(15):1337-1341.
- [16] 郭志强,赵爱娥,王燕红,等. 步长脑心通在脑梗死二级预防中对 D-二聚体和纤维蛋白原影响研究 [J]. 现代生物医学进展,2013,13(4):717-719.
- [17] 卫培峰,张三印,焦晨莉. 脑心通胶囊对大鼠急性“血瘀”证的血液流变性的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2003,1(8):463-465.
- [18] LIU M, LIU X, WANG H, et al. Metabolomics study on the effects of Buchang Naoxintong capsules for treating cerebral ischemia in rats using UPLC-Q/TOF-MS [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 180:1-11. doi: 10.1016/j.jep.2016.01.016.
- [19] 张微微,李远征,裴林秋,等. 步长脑心通胶囊对大鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护作用 [J]. 临床神经病学杂志,2006,19(2):118-120.

Effect of *Naoxintong Capsule* (脑心通胶囊) on the Secondary Prevention of Ischemic Stroke Blood Stasis Type

DANG Cuijiao, YU Xiaofei, CAI Dingfang, ZHU Xuying, ZHANG Hongzhi, WANG Mingzhe, GONG Fan, GUO Yongmei, SUN Yan, TANG Haiyan, LIU Yun, WANG Jun, QIN Baofeng, PAN Weidong, ZHANG Zongqi

(Shuguang Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203)

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of *Naoxintong Capsule* (脑心通胶囊) on the secondary prevention of ischemic stroke blood stasis type. **Methods** In this double-blind, placebo-controlled trial, we randomly assigned 319 patients with ischemic stroke of blood stasis type into treatment group (161 cases) and control group (158 cases). On the basis of secondary prevention of western medicine, the treatment group was given *Naoxintong Capsule*, 2 times a day, 1.2 g per time, while control group used placebo capsule. The follow-up stopped on February 28th, 2017. The primary outcomes were stroke including cerebral infarction, cerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage or death cause of stroke. Secondary outcomes included myocardial infarction, all-cause mortality, changes in the proportion of mRS rating 0 ~ 2. **Results** The medium follow-up period in two groups was 519 days. There were 11 cases of falling off in the treatment group and 10 cases in the control group. Recurrent stroke occurred in 11 patients in the treatment group and 13 in the control group. There was no statistical significance between two groups ($P > 0.05$). There was no cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, and death cause of stroke in both groups. Each group had 1 case of all-cause death and only 1 case in control group had myocardial infarction. The number of myocardial infarction and all-cause death cases both had no statistical significance between groups ($P > 0.05$). After treatment, the rate of 0 ~ 2 composition of mRS in the treatment group was more than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** *Naoxintong Capsule* is helpful to improve the proportion of good prognosis in patients with ischemic stroke discriminated as blood stasis type, with better secondary prevention effect.

Keywords ischemic stroke; blood stasis type; secondary prevention; recurrent stroke; *Naoxintong Capsule* (脑心通胶囊)

(收稿日期: 2018-01-16; 修回日期: 2018-02-01)

编辑: 叶晨

(上接第 1120 页)

Analysis of Traditional Chinese Medicine Clinical Efficacy Evaluation Methods for Hematological Neoplasms Diseases

WANG Jun¹, LIU Yafeng², ZHANG Yayue³, MA Wei³, TIAN Shaodan², HOU Li³, CHEN Xinyi³

(1. The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310006; 2. Traditional Chinese Medicine Hospital of Yutian County, Tangshan City, Hebei Province; 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Aiming at the characteristics of hematological tumor diseases, the ancient clinical efficacy evaluation methods of traditional Chinese medicine was briefly introduced. Combined with modern Chinese medicine hematological tumor clinical efficacy evaluation indicators, from the aspects of clinical research design, blind design and the weight of TCM observation indicators, the clinical efficacy evaluation method for hematological tumor diseases was explored. It was emphasized that blood tumors were refractory diseases. In order to reflect the overall therapeutic effect, it is necessary to change from a single evaluation index to diversified index integration. In terms of blind design, such as the international standard of blood tumor efficacy indicators, in a strictly random, controlled case, blind method cannot be used; For clinical researches with clinical syndrome, symptoms, quality of life as the main observational indicators, the blind method must be used to design and establish a scientific evaluation method and evaluation system. For the treatment of non-responsive or relapsed and refractory hematological tumors, it should adhere to the concept of "people-oriented, treatment-for-living," and "survival with tumors" to increase the weight of clinical syndrome (symptoms) improvement, quality of life, and prolonged survival, which can make the patient benefit clinically.

Keywords hematological neoplasms; efficacy evaluation method; efficacy evaluation index; blinding method

(收稿日期: 2018-01-11; 修回日期: 2018-03-10)

编辑: 黄健